

Título: GENOTIPAGEM DA DPYD E RAZÕES METABÓLICAS DIIDROURACIL/URACIL BASAL E SALIVAR COMO TESTES PREDITIVOS PARA TOXICIDADE SEVERA ASSOCIADA A FLUOROPIRIMIDINAS

Autores: Anne Caroline Cezimbra da Silva¹, Suziane Raymundo¹, Roberta Zilles Hahn¹, Andres Fernando Galarza², Fernando Rosado Spilki¹, Rodrigo Staiggemeier¹, Gilberto Schwartzmann², Marina Venzon Antunes¹, Rafael Linden¹

Instituição: ¹Instituto de Ciências da Saúde Universidade Feevale – Novo Hamburgo – RS

²Serviço de Oncologia Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre – RS

Resumo: A toxicidade por fluoropirimidinas tem sido relacionada à deficiência na depuração metabólica mediada pela enzima diidropirimidina desidrogenase (DPD). A identificação de pacientes com atividade reduzida da DPD é baseada principalmente na determinação das concentrações basais de uracil (U) e do produto metabólico da DPD, 5,6-diidrouracil (UH₂) em amostras de plasma. Recentemente, a saliva foi sugerida como amostra alternativa para avaliação da DPD, devido a sua estabilidade e facilidade de coleta. Este estudo avaliou e comparou duas estratégias para fenotipagem da DPD, utilizando as razões [UH₂]/[U] basal e salivar, em conjunto com o genótipo da DYDP, como testes preditivos na triagem de toxicidade a fluoropirimidinas. Amostras pareadas de plasma e saliva foram obtidas de 60 pacientes diagnosticados com câncer gastrointestinal. As concentrações de U e UH₂ foram determinadas antes do tratamento nas duas matrizes através de LC-MS/MS. Os efeitos adversos do primeiro ciclo de quimioterapia foram classificados de acordo com o NCI-CTCAE versão 4. A genotipagem do gene *DPYD* foi realizada por PCR tempo real e incluiu os alelos **2A*, **13*, **7*, *Y186C*. Trinta e cinco por cento dos pacientes apresentaram toxicidade severa (graus 3/4), sendo a neutropenia a mais frequente (n=11). A genotipagem não foi capaz de identificar pacientes em risco de toxicidade, uma vez que não foram encontrados portadores das mutações. As razões [UH₂]/[U] variaram de 0,09 a 26,73 no plasma e de 0,08 a 24 na saliva. As razões [UH₂]/[U] no plasma e na saliva demonstraram correlação elevada (rs=-0,575; P<0,01), porém, a saliva demonstrou maior correlação com o grau de toxicidade quando comparada ao plasma (rs=-0,515; P<0,01 vs rs=-0,282 P<0,05). Pacientes com grau de toxicidade 3/4 (n=21) apresentaram menor razão metabólica em comparação a pacientes com grau 1/2 (n=26) ou com ausência de toxicidade (n=13) (média 0.59 vs 2.22 e 2.83 no plasma e 1.62 vs 6.88 e 6.75 na saliva, P<0.01). A partir de curva ROC foi determinado o valor de corte de 1,16 para a razão em saliva (AUC de 0,842), com 86% de sensibilidade e 77% de especificidade para a identificação de pacientes com toxicidade severa. Nas amostras de plasma o valor de corte foi 4.0 (AUC 0,746), com 71% de sensibilidade e 76% de especificidade. Concluindo, a avaliação da razão [UH₂]/[U] mostrou-se uma abordagem satisfatória na predição de toxicidade à fluoropirimidinas, com a sensibilidade na saliva ligeiramente maior em comparação com o plasma.

Palavras-chaves: uracil, diidrouracil, diidropirimidina desidrogenase (DPD), toxicidade, fluoropirimidinas.